

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

661

ANNEE 1968

POUR LE

n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jeannine FISCHER

née le 28 août 1942 à Paris XVIII^e

Externe des Hôpitaux.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

APLASIES ET HYPOPLASIES AU COURS
DU TRAITEMENT D'INDUCTION DES
LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES.

Président : Mr. J. BERNARD, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1968

POUR LE

n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeannine FISCHER

née le 28 août 1942 à Paris XVIII^e

Externe des Hôpitaux.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

APLASIES ET HYPOPLASIES AU COURS
DU TRAITEMENT D'INDUCTION DES
LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES.

Président : Mr. J. BERNARD, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS**1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES****a) Professeurs titulaires :****MM.**

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique	MM.	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GASTAIGNE (P.)
	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LAÇOMME (M.)
Baudelocque	MERGER (R.)
Saint-Antoine	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFREY (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
— — — (Cochin)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BROUET (G.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÈZE (S. de)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	JUDET (R.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
— — — (Necker)	LAPLANE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (A. Chantén)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Lariboisière)	RAMBERT (P.)
— — — (Pitié)	WOLFROMM (R.)
— — — (Rothschild)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phthisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYBON (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

dont le dévouement m'a permis, en dépit des
obstacles, de poursuivre ces études.

A "Maman Cicie"

A ma Famille Chanitoise

et à tous mes Amis.

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Docteur JEAN BERNARD,
Professeur à la Faculté de Médecine de PARIS,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui nous a proposé le sujet de cette thèse.
En témoignage de notre respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Professeur A. LACASSAGNE,

Président de la Ligue Nationale Française
contre le Cancer.

Pour l'aide qu'il nous a apportée.

A Monsieur 1^{er} Docteur Claude JACQUILLAT,

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de PARIS,

pour les conseils qu'il nous a donnés
concernant ce travail.

A Madame le Docteur Marise WEIL,

Assistante de la Chaire de Cancérologie Médicale et
Sociale de la Faculté de Médecine de PARIS,

pour sa compréhension et son extrême
gentillesse qui nous ont soutenue
tout au long de ce travail.

A Françoise et Danièle,

Secrétaires de l'Unité de Chimiothérapie.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur P. PERIGEAU
Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY
Monsieur le Professeur J. HEPP,
Monsieur le Professeur H.P. KLOTZ,
Monsieur le Professeur S. DE SEZE,
Monsieur le Professeur J. BERNARD.

A Messieurs les Professeurs Agrégés J.C. RENIER, F. DARNIS, M.F.KAHN,
et à Mademoiselle A. MOSSE.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - CONDITIONS D'ETUDE :

A - CRITERES D'APLASIE

B - EXPOSE DES PROTOCOLES UTILISES

III - CONDITIONS DE SURVENUE en fonction de :

A - L'AGE

B - LE PROTOCOLE

C - L'ETAT HEMATOLOGIQUE INITIAL :

Globules blancs

Plaquettes.

IV - DATE DE SURVENUE

V - DUREE

VI - COMPLICATIONS :

A - FREQUENCE DE SURVENUE

B - TYPES DE COMPLICATIONS

C - TRAITEMENTS UTILISES LORS DES COMPLICATIONS

D - RELATION ENTRE LA DATE D'APPARITION DE L'APLASIE ET
SA GRAVITE ?

RELATION ENTRE LA DUREE DE L'APLASIE ET LA SURVENUE
DE COMPLICATIONS ?

VII - VALEUR PRONOSTIQUE :

A - SUR LA DATE DE SURVENUE DE LA REMISSION COMPLETE

B - SUR LA DUREE DE LA REMISSION HEMATOLOGIQUE.

I N T R O D U C T I O N

Le traitement des leucémies aiguës est passé par plusieurs étapes, chacune apportant ses espoirs, ses réussites et ses risques.

Avant 1947, nous étions pratiquement désarmés contre cette affection sanguine.

En 1947, Monsieur M. BESSIS et Monsieur Jean BERNARD réalisent à Paris les premiers essais d'exsanguino-transfusions (1).

A la même époque, et à la suite des travaux de FARBER (9), utilisant l'aminoptérine, les premières rémissions complètes sont observées. Cette période marque donc les débuts de la chiniothérapie. Avec l'utilisation isolée du Méthotrexate ($3 \text{ mg/m}^2/\text{jour per os}$), le taux de rémissions complètes atteint 22°/°.

L'emploi de la Prednisone ($2 \text{ mg/kg} - 40 \text{ mg/m}^2/\text{jour per os}$), aux environs de 1950, permet d'atteindre un taux de 57°/°. La surveillance régulière des myélogrammes met alors en évidence un stade obligatoire d'hypoplasie et parfois même la constitution, assez rare il est vrai, d'une aplasie au cours de la phase d'attaque.

L'introduction successive dans l'arsenal thérapeutique de la 6-Mercaptopurine (donnant un taux de rémission de 27°/°) puis de la Vincristine (donnant un taux de rémission de 47°/°) offre alors de nouvelles possibilités (6-9); en effet, les travaux menés par différentes équipes vont mettre en évidence la période d'efficacité maximum d'un produit; parallèlement, des essais d'associations vont permettre de voir le chiffre de rémissions

augmenter dans des proportions notables. Le fait qu'il n'y ait pas de résistance croisée entre les agents énumérés précédemment permet par ailleurs de les utiliser successivement.

Les associations :

MTX + 6-MP	donne un taux de rémissions de 45°/°	
CYL + 6-MP		82°/° (9)
CYL + VCR		84°/°

L'association CYL + VCR semblait donc toute indiquée comme traitement d'attaque des leucémies. Malheureusement, en même temps que s'accroissait le pourcentage de réussite grâce aux traitements chimiothérapiques, se posait le problème de l'élévation de la fréquence de survenue des aplasies au cours des traitements d'attaque.

Les travaux de SKIPPER sur la curabilité de la leucémie expérimentale 1210 L de la souris, puis les travaux de FURTH et KAHN démontrèrent qu'une seule cellule leucémique injectée à un animal peut se multiplier et finalement entraîner la mort par leucémie; par ailleurs, que l'animal meurt de leucémie à moins que toutes les cellules leucémiques ne soient détruites (9) ces deux faits ont donné à penser que le seul moyen de parvenir à une guérison de la leucémie serait de détruire toutes les cellules leucémiques, en supposant que la leucémie humaine réagisse de la même manière à l'égard des thérapeutiques qu'une leucémie greffée. Dans ces conditions de but thérapeutique, (l'éradication des cellules leucémiques, il est naturel d'utiliser les associations visant à détruire le plus grand nombre possible de cellules leucémiques.

Il reste néanmoins le problème de la destruction des cellules normales, responsable de l'aplasie, survenant avec une fréquence notablement plus élevée au cours du traitement par prednisone et vincristine (12-15). Il est alors nécessaire pour le pronostic vital d'assurer le malade contre les conséquences résultant de l'atteinte des trois lignées, par une aseptie renforcée (24), par l'utilisation de méthodes adjuvantes telles que les transfusions de sang, de plaquettes (3-7-20-23) et plus récemment, de globules blancs (11-17-19-21) sans oublier les antibiotiques (25).

Un autre problème sur lequel les études sont en cours est celui de la destruction des cellules immuno-compétentes; si l'on tient pour hypothèse qu'un virus est responsable de la leucémie aiguë humaine, est-il logique de détruire les cellules qui jouent un rôle de défense de l'organisme et qui peuvent jouer un rôle contre la leucémie ?

Tous ces problèmes se posent au moment de l'utilisation de la RUBIDOMYCINE (4-I6), dont l'association avec la vincristine et la prednisone donne un taux de rémissions voisin de 90°/° mais avec une fréquence de survenue d'aplasie qui est la plus élevée de celles observées jusqu'à présent, dans notre étude tout au moins.

L'étude des réactions d'hypersensibilité retardée dans les cas d'aplasies survenant au cours du traitement par la Rubidomycine a montré que les sujets dont les réactions restaient positives avaient dans la majorité des cas (13 sur 15) une remontée stable de la leucocytose. Par contre, chez les sujets dont les réactions d'HSR s'étaient négativées (6 cas) l'aplasie fut mortelle; la négativation des réactions semble dépendre non pas de la dose totale de Rubidomycine, mais de la susceptibilité individuelle (8).

Le problème du traitement des leucémies aiguës est donc actuellement multiple :

I°) Il faut arriver à supprimer par les méthodes chimiothérapiques le taux le plus élevé possible de cellules leucémiques, la destruction des cellules leucémiques restantes est actuellement le problème majeur que résoudrait peut-être l'emploi des méthodes d'immunothérapie.

- soit passive, par injection de sang de sujets atteints de leucémie aiguë en rémission,
- soit adoptive, par transfusions de cellules médullaires (I8),
- soit active :
 - . non spécifique, par B.C.G.
 - . spécifique, par injections de cellules leucémiques prélevées en phase évolutive et irradiées in vitro.

2°) Il faut pouvoir préserver les cellules immuno-compétentes du sujet traité.

3°) Il faut être capable lorsque l'aplasie survient, d'assurer la défense du malade contre toutes les agressions dont il peut être victime.

Il est donc intéressant de relever les observations des malades ayant eu une aplasie au cours de leur traitement d'attaque, en étudiant :

- les conditions de survenue de l'aplasie
- sa durée
- les complications qu'elle peut entraîner
- enfin sa valeur pronostique sur la durée de la rémission.

C'est ce que nous nous proposons de faire ci-après.

II - CONDITIONS D'ETUDE

A - CRITERES D'APLASIE

Nous nous proposons d'étudier les hypoplasies et les aplasies survenant au cours des traitements d'induction des leucémies aiguës lymphoblastiques, et ce, en comparant deux types de traitements utilisés (protocole 66-06 d'une part et protocole 64-02 + 65-04 d'autre part).

Il convient en premier lieu de définir les critères qui nous ont servi à caractériser les hypoplasies; ces critères sont basés, d'une part, sur :

DES SIGNES PERIPHERIQUES

1°) L'existence d'une leucopénie : le chiffre des globules blancs étant toujours inférieur à 1 000, et ce, pendant plus de huit jours, c'est-à-dire en règle à au moins 2 numérations successives et le plus souvent trois. Dans les cas extrêmes, durant moins de 8 jours, nous n'avons retenu que les cas où le chiffre des globules blancs était inférieur à 500.

2°) L'existence d'une thrombopénie souvent sévère, parfois modérée, en règle inférieure à 100 000 plaquettes.

3°) Il n'a pas été tenu compte du taux d'hémoglobine, en raison des transfusions qui avaient pu être administrées à ces malades.

D'autre part sur DES SIGNES CENTRAUX :

L'existence d'un appauvrissement médullaire, la moëlle étant désertique, très pauvre, ou pauvre (moins de 15 E/champ au petit objectif)

Les éléments trouvés dans ces moëlles pouvant être blastiques ou non blastiques.

Ces conditions étant posées, il convient maintenant d'exposer brièvement les différents protocoles de traitement ayant servi de bases à cette étude.

B - EXPOSE DES PROTOCOLES UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES

I°) Le protocole 64-02 :

A la phase d'induction ou traitement d'attaque, le traitement comporte l'association :

PREDNISONE : 100 mg/m^2 /j per os, dose ajustée chez l'enfant à 3 mg/kg .

VINCRISTINE: en perfusion intraveineuse, 1 mg/m^2 la première semaine;
 2 mg/m^2 à la deuxième injection, 8 jours après, et, selon les résultats obtenus sur la blastose, poursuite des perfusions à raison d'une par semaine, soit à la même dose, c'est-à-dire 2 mg/m^2 , soit à doses croissantes, 3 mg/m^2 , 4 mg/m^2 ...

Ce traitement est arrêté dès que la rémission complète est obtenue (hémoblastose médullaire inférieure ou égale à 5%); la Vincristine (VCR) est immédiatement cessée, la Prednisone est progressivement diminuée en 10 à 15 jours.

II°) Le protocole 65-04 :

Ce protocole est identique dans ses modalités de traitement d'induction au protocole 64-02; pour cette raison, les malades issus de ces deux méthodes thérapeutiques seront souvent groupés.

Les différences existant entre le protocole 64-02 et le protocole 65-04 résident dans le traitement d'entretien, elles seront exposées dans un chapitre ultérieur.

III°) Le protocole 66-06

Associe trois drogues, deux étant déjà utilisées dans les protocoles antérieurs :

PREDNISONE : 100 mg/m^2 per os et par jour, dose ajustée chez l'enfant à 3 mg/kg .

VINCRIStINE : une injection hebdomadaire sous forme de perfusion intra-veineuse, à raison de 1 mg/m^2 la première semaine puis 2 mg/m^2

auxquelles s'ajoute la :

RUBIDOMYCINE : une injection hebdomadaire en perfusion intraveineuse à raison de 2 mg/kg à chaque injection, les mêmes jours que la vincristine.

Ce traitement est poursuivi jusqu'à la rémission complète; à la date de celle-ci, la vincristine et la rubidomycine sont immédiatement arrêtées, la prednisone est baissée progressivement en 10 à 15 jours.

III - CONDITIONS DE SURVENUE DE L'APLASIE

162 dossiers ont été étudiés :

46 étaient des dossiers de malades traités par le protocole 64-02;
47 65-04;
69 66-06;

Nous ne nous sommes intéressés qu'aux observations de malades en première poussée et n'ayant pas été traités avant leur entrée dans le service. Le traitement d'induction des protocoles 64-02 étant le même, nous pouvons grouper ces deux catégories de malades :

93 malades traités par l'association prednisone
vincristine
69 malades traités par l'association prednisone
vincristine
rubidomycine.

A - CONDITIONS DE SURVENUE EN FONCTION DE L'AGE

Les résultats en sont rassemblés dans les tableaux ci-dessous :

TABLEAU I - CONDITIONS DE SURVENUE EN FONCTION DE L'AGE

Protocole 64-02 + 65-04

Catégories d' âge	Nombre total de malades	Nombre de malades ayant eu une aplasie
< 1 an	3	1
1 à 5 ans	33	6
5 à 10 ans	29	7
10 à 20 ans	18 (11 < 15 ans)	6 (4 < 15 ans)
20 à 30 ans	4	1
30 à 40 ans	2	1
40 à 50 ans	/	/
> 50 ans	4	/

Moyenne d'âge

10 ans

9 ans

Médiane

5 ans $\frac{1}{2}$

6

Donc : 76 enfants traités (d'âge inférieur à 15 ans)
et parmi eux 19 cas d'aplasie.

17 adultes traités
et 2 cas d'aplasie.

TABLEAU I bis - CONDITIONS DE SURVENUE EN FONCTION DE L'AGE

PROTOCOLE 66-06

Catégories d'âge	Nombre total de malades	Nombre de malades ayant eu une aplasie
< 1 an	4	1
1 à 5 ans	22	14
5 à 10 ans	15	8
10 à 20 ans	14 (10 < 15 ans)	10 (8 < 15 ans)
20 à 30 ans	7	3
30 à 40 ans	3	1
40 à 50 ans	3	2
> 50 ans	1	/

Moyenne 12 11

Médiane 7 7

Donc 51 enfants traités (d'âge inférieur à 15 ans)
et parmi eux 31 cas d'aplasie.

18 adultes
et 8 cas d'aplasie.

De ces chiffres, il ressort que la majorité des observations est relative aux cas de sujets âgés de moins de 15 ans :

Dans le protocole 66-06, on a 51 enfants sur 69 malades $72^{\circ}/^{\circ}$

Parmi ces 51 enfants, 31 ont eu une aplasie, soit $60^{\circ}/^{\circ}$ des cas.

Chez les adultes (18 cas) on observe 8 cas d'aplasie, soit $44^{\circ}/^{\circ}$ des cas.

Dans le protocole 64-02 et 65-04, on relève 75 enfants sur 93 malades traités $(81^{\circ}/^{\circ})$.

Parmi ces 76 enfants, 20 ont eu une aplasie, soit $25^{\circ}/^{\circ}$ des cas.

Chez les adultes (17 cas), on observe 2 cas d'aplasie, soit $12^{\circ}/^{\circ}$ des cas.

On note donc que :

I°) La fréquence de survenue des aplasies chez l'enfant est double de celle des adultes dans les traitements associant la prednisone et la vincristine, et atteint une fois et demi celle des adultes dans le protocole 66-06.

II°) Le pourcentage élevé de cas d'aplasie lors du traitement d'induction des L.A.L. par le protocole 66-06 par rapport à celui observé au cours du traitement par les protocoles 64-02 et 65-04, nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

B - Conditions de survenue en fonction du protocole :

Sur les 93 malades traités par prednisone et vincristine :

22 ont eu une aplasie, soit $23^{\circ}/^{\circ}$

Sur les 69 malades traités par prednisone, vincristine et rubidomycine,

39 ont eu une aplasie, soit $56^{\circ}/^{\circ}$.

On note donc la nette tendance aplasiente du dernier traitement, puisqu'on y observe une aplasie dans un peu plus de la moitié des cas ; cette

tendance aplasiante semble devoir être rattachée à la rubidomycine, seul agent différent dans les deux groupes.

C - Conditions de survenue en fonction de l'état hématologique initial

Dans ce chapitre, nous étudierons la fréquence de survenue en fonction

1 - du chiffre initial de globules blancs

2 - du chiffre initial de plaquettes.

I - Chiffre initial de globules blancs :

La répartition des cas est indiquée sur le tableau ci-dessous :

TABEAU II - CONDITIONS DE SURVENUE EN FONCTION DU CHIFFRE INITIAL DE GLOBULES BLANCS

Nombre de cas		Nombre d'aplasies		Nombre de globules blancs
64-02+65-04	66-06	64-02+65-04	66-06	
33	27	8	17	< 5 000
13	13	3	7	5 à 10 000
17	8	6	4	10 à 20 000
11	9	3	4	20 à 50 000
5	2	1	1	50 à 100 000
14	10	1	6	> 100 000
93	69	22	39	

Le chiffre moyen de globules blancs est de :

16,9 pour les cas sans aplasie

13,5 pour les cas avec aplasie.

(Nous n'avons pas tenu compte des formes très hyperleucocytaires > 100000 pour le calcul des chiffres moyens.)

Il apparaît donc que la fréquence de survenue dans les protocoles 64-02 et 65-04 est de 1/4 chez les malades traités, ayant un chiffre initial de globules blancs inférieur à 5000.

Cette fréquence est identique dans les formes comprises entre 5 000 et 50 000 G.B. elle y avoisine 1 sur 4.

Elle atteint 1/5 dans les formes comprises entre 50 000 et 100 000 G.B.

On n'observe qu'un cas d'aplasie dans les formes très hyperleucocytaires (supérieures à 100 000) sur 14 cas traités.

A l'opposé, au cours de l'étude du protocole 66-06, nous relevons que la fréquence de survenue des aplasies oscille autour de 1/2 dans les formes comprises entre 5 000 et 50 000 G.B. et atteint plus de 50°/° dans les formes très hyperleucocytaires, puisqu'on relève 6 aplasies pour 10 malades traités.

EN RESUME : Si dans les formes leucopéniques ou normoleucocytaires, la fréquence de survenue des aplasies est sensiblement identique dans les deux lots de malades observés, il y a une différence évidente dans les formes hyperleucocytaires (entre 20 000 et 100 000) et très hyperleucocytaires (supérieures à 100 000); dans ces formes, la survenue d'une aplasie est moins fréquente au cours des traitements par prednisone et vincristine que dans les formes précédentes; par contre, c'est dans ces formes que la fréquence de survenue est la plus élevée dans le traitement par prednisone, vincristine et rubidomycine. Ce fait prouve la nette tendance aplasiant de la rubidomycine (on peut rappeler à ce propos l'action remarquablement rapide de la rubidomycine seule dans les formes hyperleucocytaires des leucémies aiguës myéloblastiques).

II°) Chiffre initial de plaquettes :

Le tableau ci-dessous en donne la répartition :

TABEAU III - CONDITIONS DE SURVENUE EN FONCTION DU CHIFFRE INITIAL
DE PLAQUETTES -

Nombre de cas		Nombre d'aplasies		Nombre de plaquettes
64-02+65-04	66-06	64-02+65-04	66-06	
41	28	14	24	< 50 000
25	20	6	10	50 à 100 000
29	21	2	5	> 100 000
95	69	22	39	

Le chiffre moyen de plaquettes est de :

101 500 dans les cas sans aplasie

60 400 dans les cas avec aplasie.

Le chiffre de plaquettes étant un reflet de la richesse médullaire, il est logique que la majorité des aplasies surviennent chez des sujets ayant une thrombopénie marquée, ceci étant d'ailleurs très net dans les traitements par la rubidomycine (24 cas sur 28 cas traités chez les sujets ayant moins de 50 000 plaquettes).

IV - DATE DE SURVENUE DE L'APLASIE

Dans le protocole 64-02 et 65-04, l'aplasie est survenue ;

II fois après la première injection de vincristine
9 fois après la deuxième injection de vincristine
I fois après la troisième injection de vincristine
I fois après la sixième injection de vincristine.

La dose moyenne l'ayant déclenchée a été de $2,4 \text{ mg/m}^2$.

Dans le protocole 66-06, l'aplasie est survenue :

I9 fois	après la première injection de	{ vincristine		
		{ rubidomycine		
I3 fois	"	deuxième	"	"
4 fois	"	troisième	"	"
1 fois	"	septième	"	"
1 cas était une aplasie initiale.				

La dose moyenne ayant déclenché l'aplasie a été de :

$2,1 \text{ mg/m}^2$ de VCR

$2,7 \text{ mg/kg}$ de Rub.

Nous pouvons donc noter la précocité du déclenchement de l'aplasie qui survient dans la moitié des cas après une seule injection, ce caractère étant indépendant de la thérapeutique utilisée.

Le tableau suivant indique le nombre d'aplasies observées par rapport :

I) au nombre d'injections

2) au total des malades ayant eu le même nombre d'injections.

TABLEAU IV - DATE DE SURVENUE :

Nombre d'injections (malades ayant été en R.C.)	Nombre total de malades		Nombre de malades ayant fait une aplasie	
	64-02+65-04	66-06	66-06	64-02+65-04
I	89	67	I9	II
2	75	39	I3	9
3	43	I6	4	I
4	23	4	/	/
5	II	3	/	/
6	8	2	/	I
7	2	I	I	/
8	I	/	/	/

V - DUREE DE L'APLASIE

Nous avons groupé dans le tableau ci-dessous les cas d'aplasies en fonction d'une part du nombre d'injections,
d'autre part de la durée de l'aplasie que nous avons arbitrairement divisée en semaines.

TABLEAU V - DUREE DE L'APLASIE

8j.
15 j.
20 j.

durée de l'aplasie

Protocoles	66-06	02 + 04	66-06	02 + 04	66-06	02 + 04	
Nombre d'injections (I)	5		10		4		19
		I		5		5	II
(2)	6	6	5	3	1	/	12 9
(3)	3	I	1	/	/	/	4 I
(4)	/	/	/	/	/	/	/
(5)	/	/	/	/	/	/	/
(6)	/	I	/	/	/	/	/
(7)	/	/	I échec	/	/	/	/
nombre d'apla- sies en fonc- tion de la durée	14	9	17	8	5	5	36 22

De ces données, on peut tirer plusieurs remarques :

I) Il n'existe pas de différences significatives entre les deux groupes d'observation, la durée semblant indépendante du traitement ayant déclenché l'aplasie.

V - DURÉE DE L'APLASIE

II) Les aplasies d'une durée supérieure à 15 jours sont survenues

9 fois après 1 seule injection;

1 fois après 2 injections sur 10 cas.

III) A l'inverse, les aplasies ayant une durée inférieure ou égale à 8 jours sont survenues :

6 fois après 1 seule injection,

12 fois après 2 injections,

4 fois après 3 injections.

C'est-à-dire que dans 50°/° des cas, la période d'apparition se situe après la deuxième injection.

VI - COMPLICATIONS

La survenue de complications au cours de la phase d'aplasie est un élément de préoccupation puisque le pronostic vital du malade peut être engagé. Nous n'étudierons ici que les complications directement en rapport avec l'aplasie, ceci excluant les complications dues à la toxicité propre des drogues utilisées (complications neurologiques ou digestives de la vincristine, troubles cardiaques dus à la rubidomycine).

Cette distinction nous limite essentiellement aux complications relevant de l'atteinte des trois lignées, c'est-à-dire :

- anémie importante
- complications infectieuses
- complications hémorragiques.

Il faut cependant noter le problème des complications rénales : le taux élevé d'urée sanguine (plus de 0,60g/l) trouvé chez plusieurs malades traités par le protocole 66-06, en dehors des formes très hyperleucocytaires, peut suggérer une toxicité rénale soit isolée de la rubidomycine, soit résultante de l'association vincristine-rubidomycine.

Cette toxicité rénale pouvant être secondairement responsable de l'augmentation de la concentration du produit dans le sang du sujet, et par là même, pouvant peut-être expliquer la plus grande toxicité médullaire du protocole 66-06 par rapport aux deux autres.

Malheureusement, dans la plupart des cas, une exploration plus poussée de la fonction rénale n'a pas été faite.

De même, et toujours sur le plan de la fonction rénale, les observations des malades traités par 64-02 et 65-04, sont difficiles à analyser en raison du peu d'éléments existants; il semble cependant que le chiffre d'urée sanguine soit le plus souvent normal dans les formes normoleucocytaires.

A - FREQUENCE DE SURVENUE

La fréquence de survenue de complications au cours de la phase d'aplasie est légèrement supérieure au cours des aplasies consécutives au traitement par prednisone + vincristine + rubidomycine.

43°/° des cas pour le protocole 66-06

36°/° des cas pour l'ensemble 64-02 et 65-04.

B - TYPES DE COMPLICATIONS

Les complications sont essentiellement infectieuses, en rapport avec la leucopénie sévère constatée chez ces malades.

La répartition des infections est indiquée sur le tableau ci-après.(tableau VI).

Il faut noter qu'en dépit de la gravité de certaines de ces complications, on ne relève que trois décès sur 25 malades ayant eu des complications, soit 12°/°, et en précisant qu'un malade est décédé à la réinduction du 15è jour à la suite de la constitution d'un abcès à Friedlander (les premiers signes de pneumopathie s'étant manifestés en phase d'aplasie).

Il faut certainement rattacher ces faits à l'utilisation de tous les procédés modernes de lutte contre les agents infectieux, aussi bien curatifs que préventifs.

C - TRAITEMENTS UTILISES LORS DES COMPLICATIONS

En premier lieu se pose le problème de l'utilisation ou non d'un traitement antibiotique préventif lors de l'installation de l'aplasie en dehors

TABEAU N° 6 - TYPES DE COMPLICATIONS

Complications	Protocole 66-06	Protocoles 64-02 + 65-04
candidoses buccales	[2]	[2]
infections pulmonaires	[2] → X — DC abcès Friedlander ———— DC	[1] → foyer
infections diverses	[3] → adénite staphylo Otite Doré Furoncle de l'aile du nez	[1] → furoncle de la cuisse
septicémies	[7] → 5 à staphylo I à pyocyanique I X	[] → I pyocyanique 3 DC 2 staphylo
pyrexie isolée	[2]	[1]
divers	[1] gingivorragies	/

de toute manifestation infectieuse; ceci était évidemment avant tout une question de pratique personnelle. Dans les observations étudiées, il semble que nous assistions à une évolution des conceptions.

Dans les protocoles les plus anciens (64-02 et 65-04), un traitement antibiotique systématique était institué dès que s'installait l'état hypoplasique, cette pratique ne permettait d'ailleurs pas d'éviter les complications infectieuses.

Dans le protocole 66-06, plus récent, la plupart des malades ont reçu une couverture antibiotique systématique; dans de rares cas au contraire, les sujets n'ont reçu d'antibiotiques que si des signes d'infection survenaient le traitement étaient alors, dans tous les cas possibles, basés sur l'étude

des pouvoirs bactéricides des produits vis-à-vis des germes en cause; d'emblée était pratiquée une antibiothérapie à doses massives, la prise d'antibiotiques étant prolongée pendant un temps assez long, dépassant d'environ une semaine la fin de la phase d'aplasie.

Cette attitude d'attente thérapeutique se conçoit aisément car un traitement antibiotique mal conduit ne peut aboutir qu'à une sélection de souches résistantes aux antibiotiques disponibles. C'est d'ailleurs l'attitude généralement admise actuellement (25).

Outre l'usage d'antibiotiques, et seulement dans les affections sévères coéxistantes avec une leucopénie sévère, nous avons utilisé les leucophérèses, les donneurs étant des sujets atteints de leucémies myéloïdes chroniques, en phase stable (5 sujets ont reçu des leucophérèses : 4 en ont reçu I - I en a reçu 3).

Ces transfusions de globules blancs ont souvent permis de passer la période critique, puisque réalisant un apport immédiat de polynucléaires; elles sont d'ailleurs suivies d'une amélioration de la symptomatologie chez le receveur (chute de la température en 24-48 heures, négativation des hémocultures).

Elles sont particulièrement indiquées dans les cas où existe une négativation des réactions d'hypersensibilité retardée.

Par ailleurs, il a été observé que leur emploi était susceptible d'abaisser la blastose médullaire des receveurs (5) ceci pouvant être rattaché, peut-être, à un effet d'immunothérapie adoptive, selon les hypothèses de Mathé (18).

Tous les malades ont été transfusés au moins deux fois et au maximum 10 fois le chiffre d'hémoglobine pouvant atteindre des taux très bas, 5 à 6 g/100 ml.

Enfin, dans quelques cas, il a été nécessaire de faire des transfusions de plaquettes, la thrombopénie oscillant entre 30 et 50 000 plaquettes et étant responsable d'accidents hémorragiques à répétition.

Existe-t-il une relation entre la date d'apparition de l'aplasie et la survenue de complications ?

D - RELATION ENTRE LA DATE D'APPARITION DE L'APLASIE ET SA GRAVITE

Nous avons rassemblé sur un tableau les divers types de complications observées en fonction d'une part du nombre d'injections ayant précédé l'apparition de l'aplasie, d'autre part de la durée de l'aplasie. Tableau VII.

TABIEAU VII - COMPLICATION EN FONCTION : 1) de la date d'apparition
2) de la durée

I à 8 jours	8 à 15 jours	15 à 20 jours	Nombre d'injections
	● DC █ X ◇	● ○ ○ ◇	(1)
○○○ █ X X △ □ X	● ● ◇ ◇		(2)
◇ ▲			(3)
			(4)
			(5)
○			(6)
	█ →		(7)

Légende ○ → septicémies
□ → pneumopathies
◇ → candidoses buccales
X → infections diverses
△ → pyrexie isolée
█ → gingivorrhagie

Les signes en noirs
sont relatifs au protocole
66-06

Les signes en clairs sont
relatifs aux protocoles
64-02
65-04

Nous remarquons :

I) que le maximum de complications (presque exclusivement infectieuses) survient après la deuxième injection (13 complications sur 25 relevées) ;

II) que les septicémies relevées surviennent à peu près également après la première ou la deuxième injection :

4 après la première

5 après la deuxième.

sur les 10 cas.

III) que les infections survenant après la première injection sont le plus souvent graves puisque sur les trois décès notés, deux ont eu pour cause une infection s'étant déclarée lors d'aplasies précoces.

Il semble donc que la survenue précoce d'une aplasie soit un facteur favorisant les complications infectieuses.

RELATION ENTRE LA DUREE DE L'APLASIE ET LA SURVENUE DE COMPLICATIONS

En se référant au tableau précédent, nous voyons que le nombre des complications est plus important au cours des aplasies d'une durée inférieure à 8 jours :

12 des 25 complications sont survenues dans ces conditions

9 après deux injections;

2 après trois injections;

1 après six injections.

Le nombre de complications décroît au cours des aplasies d'une durée comprise entre 8 et 15 jours :

9 complications;

4 après deux injections,

4 après une injection,

1 après sept injections (dans un cas d'échec thérapeutique).

Enfin on ne relève que 4 complications dans les cas d'aplasies ayant duré plus de 15 jours.

Toutes survenues après la première injection.

VII - VALEUR PRONOSTIQUE DE L'APLASIE

A - SUR LA SURVENUE DE LA REMISSION COMPLETE

Lors des traitements des leucémies aiguës lymphoblastiques, les études des myélogrammes mettent en évidence un stade d'appauvrissement médullaire plus ou moins rapide (2).

Un premier point dont il faut tenir compte est l'existence ou non d'éléments blastiques en phase très hypoplasique. Dans notre étude, nous n'avons trouvé que trois cas d'appauvrissement médullaire important avec un pourcentage élevé de blastes; ceci indiquant une injection de vincristine seule ou de vincristine associée à la rubidomycine dès que l'état médullaire le permet.

Un deuxième point à étudier est la phase de sortie de l'aplasie; le sujet est-il ou non en rémission complète ?

Dans le protocole 66-06, deux malades sur les 39 ayant eu une aplasie ne furent pas en rémission à la sortie de l'aplasie, et une injection supplémentaire fut nécessaire à raison de 2 mg/m^2 de vincristine;

1 mg/kg de rubidomycine.

Dans les protocoles 64-02 et 65-04, trois malades sur les 22 ayant eu une aplasie eurent besoin d'injections complémentaires: deux eurent besoin d'une injection, un eut besoin de trois injections.

Le nombre d'injections nécessaires pour obtenir la rémission est plus faible dans les protocoles anciens dans les cas où une aplasie a été observée que dans les cas sans aplasie (chiffre moyen de 3,2 injections dans ceux-ci contre 2,5 dans ceux-là).

Dans le protocole 66-06, le nombre d'injections nécessaires est sensiblement le même dans les deux cas (2,2 injections en moyenne dans les cas sans aplasie contre 2 dans les cas avec aplasie), la précocité d'action de la rubidomycine étant bien connue,.

La comparaison de dates de survenue des rémissions n'a pas été faite car dans les formes n'étant pas passées par une aplasie, les myélogrammes n'ont été pratiqués qu'une fois par semaine, la veille de l'injection; les dates de rémission sont donc fixées en fonction du nombre d'injections ayant été nécessaires.

B - SUR LA DUREE DE LA REMISSION HEMATOLOGIQUE

Il faut ici séparer les protocoles 64-02 et 65-04 dont les modalités du traitement d'entretien sont identiques mais dont les traitements de réinduction (reproduisant en phase (I3) courte le traitement initial) sont différents.

Dans le protocole 64-02, le traitement d'entretien comporte :

Purinéthol : $90 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ per os.

associé à Méthotrexate 15 mg/m^2 I/M une fois par semaine.

Les réinductions comportent pendant 15 jours :

Prednisone : $120 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ per os.

Vincristine : 2 mg/m^2 une fois par semaine aux jours
I et 7 et 15, en perfusion.

Tous les six mois un traitement intra-rachidien par Méthotrexate est pratiqué en même temps que les réinductions.

Dans le protocole 65-04, le traitement d'entretien est identique, mais les réinductions qui se pratiquent aux 2,4,7,11^e mois suivant la rémission, sont plus courtes, ne durant que 8 jours (soit deux perfusions de Vincristine aux jours I et 8.)

Le traitement intra-rachidien par Méthotrexate n'est entrepris qu'au 7^e mois (3 injections).

La situation en décembre 1967, soit de trois à quatre ans après le début du traitement est résumée sur le tableau ci-dessous :

PROTOCOLES 65 - 04

TABLEAU VIII

PROTOCOLE 64 - 02

Rémissions hématologiques	Rechutes	D.C. sans rechute	mois	D.C. sans rechute	Rechutes	Rémissions hématologiques
	■		1	+	■	
	■ ■	+	2	+	■ ■	
	■ ■		3		■ ■	
	■		4		□ ■	
	■ ■		5		■ ■	
	■		6		■ ■	
	■		7		■ ■	
			8		■	
	■ ■		9	+	■	
	□		10		■	
■	■		11			■
→	■	+	12	+	■ ■	→
	□ ■		14	+		
	■ ■				■	
■	□		16		■ ■	
	□ ■		18			
			20			
	■		22			
→	□		24	+	→	
□ ■ ■			26			
□ ■ ■	□ ■		28			■
■ ■			30		■ ■	
□ ■ ■			32	+	■	■ ■
			34			■ ■
→			36		■	→ ■ ■ □ ■
			38			□ □
			40			□
			42	+	□	□ ■

■ : sans aplasie

□ avec aplasie

La date de rechute semblait plus tardive chez les sujets ayant eu une aplasie au cours de leur traitement d'induction que chez les sujets n'en ayant pas eu; ceci était net dans le protocole 64-02 où, jusqu'au 36è mois, il n'y eut, parmi les malades ayant eu une aplasie, qu'une seule rechute.

Mais dans l'étude de l'évolution des malades traités par le protocole, 65-04, le taux de rechutes au 18è mois est identique dans les formes étant passées par une aplasie et dans celles n'en ayant pas eu. La divergence d'évolution dans deux protocoles voisins ne permet pas de donner de la valeur au chiffre peu élevé de rechutes observées dans le protocole 64-02; il s'agit vraisemblablement d'une différence imputable à l'échantillonnage des malades étudiés.

On peut néanmoins relever le peu de rechutes rencontrées au cours des 12 premiers mois de rémission (I cas sur 10 dans le protocole 65-04

I cas sur 11 dans le protocole 64-02),

par rapport au nombre de rechutes survenues chez les malades n'ayant pas eu d'aplasie en phase d'induction.

Le nombre trop faible de cas étudiés ne permet pas d'aboutir à des conclusions valables; cependant nous pouvons peut-être essayer de donner une explication à ces faits : le traitement d'induction ayant pour mission de détruire le plus grand nombre possible de cellules leucémiques, il semble que celle-ci soit réalisée lorsque nous aboutissons à la constitution d'une aplasie elle-même suivie dans la grande majorité des cas de la survenue de la rémission complète. Le maximum de cellules leucémiques ayant été détruites, il est logique de penser, et ceci en accord avec les travaux de SKIPPER, de FURTH et de KAHN, que la rechute sera plus tardive (importance des réinductions).

Mais il faut aussi certainement tenir compte d'un autre facteur : la destruction des cellules immuno-compétentes concomitante de celle des cellules leucémiques; la possibilité d'une éventuelle action immunologique de l'hôte, dont l'importance irait en croissant au fur et à mesure de la poursuite de la rémission se trouverait donc entravée.

Nous aboutirions donc à ce que nous avons observé chez nos malades, c'est-à-dire à la survenue de rechutes retardées mais tout aussi nombreuses dans les formes avec aplasie que dans les formes sans aplasie. Il n'est cependant pas possible de donner une conclusion formelle au terme de ces observations.

(Notre étude n'a pas porté sur les malades traités par le protocole 66-06 en raison du recul insuffisant).

C O N C L U S I O N S

A la fin de cette étude, plusieurs notions peuvent être dégagées :

1°) Tout d'abord, la plus grande fréquence de survenue des aplasies au cours du traitement d'induction des leucémies aiguës lymphoblastiques, chez l'enfant :

Fréquence de 19 cas sur 76 enfants traités, dans les protocoles 02LA64 et 04LA65 (adultes, 2 cas sur 17 traités).

Fréquence de 31 cas sur 54 enfants traités par le protocole 06LA66 (adultes, 8 cas sur 18 traités).

Ces faits étant en relation avec les observations antérieures, les leucémies aiguës de l'enfant étant les plus sensibles à la thérapeutique.

2°) On relève également la prédominance aplasiant du traitement associant la Rubidomycine à la Vincristine et à la Prednisone : 56°/° des cas traités passent par une phase d'aplasie (39 malades sur 69), chiffres très élevés si l'on se réfère au nombre de cas d'aplasie survenant lors des traitements par association de vincristine + prednisone : 23°/° (soit 22 malades sur 95).

3°) L'importance de l'état hématologique initial a été étudié sur deux points :

a - En étudiant le chiffre initial de globules blancs, la fréquence de survenue des aplasies est de 1/4 des cas au cours des traitements par 02 LA 64 et 04 LA 65 d'une part et de 1/2 des cas dans le 06 LA 66 d'autre part, dans les formes normoleucocytaires.

Mais il existe une divergence d'action dans les formes très hyperleucocytaires (100 000 globules blancs) : dans ces formes, l'emploi du protocole 06 LA 66 entraîne une aplasie dans 6 cas sur 10 traités. L'emploi du 02LA64 et 04LA65 n'entraîne qu'une aplasie sur 14 sujets traités.

Ces faits traduisent à nouveau le pouvoir aplasiant de la Rubidomycine.

b - L'étude du chiffre initial de plaquettes, dont le taux bas reflète la pauvreté médullaire, fait ressortir la grande agressivité médullaire de la rubidomycine puisque parmi les 28 cas où le chiffre initial de plaquettes était inférieur à 50 000, le traitement par 06 LA 66 a abouti à une aplasie dans 24 cas; alors que sur 41 malades traités par 02 LA 64 ou 04 LA 65, et chez lesquels le chiffre initial était inférieur à 50 000, on ne relève que 14 cas d'aplasie.

4°) La date de survenue de l'aplasie est à peu près identique quel que soit le traitement :

Elle se situe dans la moitié des cas après la première injection, et dans 1/3 des cas après la 2^e injection.

5°) La durée de l'aplasie ne semble pas liée au traitement l'ayant déclenchée. Les aplasies survenant après la 1^{ère} injection ont une durée un peu plus longue (durée moyenne 13 jours) que celles survenant après la 2^e injection (durée moyenne 8 jours).

6°) Les complications, après avoir remarqué la fréquence d'une urée sanguine élevée (0,60) en dehors des formes très hyperleucocytaires, trouvées chez les malades traités par Rubidomycine, il faut noter que le taux des complications imputables à l'aplasie est un peu plus élevé chez ces malades traités par rubidomycine (43°/° au lieu de 36°/°) ces complications étant essentiellement de type infectieux.

Dans les protocoles 02LA64 et 04LA65, la survenue d'une aplasie s'accompagne d'un nombre important de complications, celles-ci se manifestant surtout lors des aplasies d'une durée supérieure à 15 jours.

Dans le protocole 06 LA 66, la fréquence de survenue de complications est plus importante après la 2^e injection. Mais les complications graves (septicémie) surviennent indifféremment après la première ou la 2^e injection.

Dans cette étude, deux malades sont décédés de complications infectieuses en phase aplasique. L'emploi des méthodes modernes de lutte contre l'infection (asepsie, usage d'antibiotiques à bon escient, utilisation des leuco-phérèses) est certainement pour une grande part dans l'évolution en règle favorable des complications infectieuses survenant en période d'aplasie, la fréquence de survenue des complications étant un peu plus élevée dans le 06 LA 66 à celle observée dans les protocoles anciens, alors que le traitement est bien plus aplasiant.

7°) L'influence de l'aplasie sur la date de survenue de la rémission complète.

Nous avons en réalité étudié le nombre d'injections nécessaires à l'obtention de la rémission complète (les myélogrammes dans les formes n'ayant pas eu d'aplasie n'étant faits qu'une fois par semaine, les dates de rémissions complètes coïncident dans ces formes avec les dates veille d'injection).

Le nombre d'injections nécessaires pour obtenir une rémission complète est en moyenne de 2,5 dans les formes avec aplasie, 3,2 dans les formes sans aplasie dans les protocoles anciens.

Dans le traitement par 06 LA 66, la différence est faible, 2 au lieu de 2,5, la précocité d'action de la rubidomycine étant bien connue.

8°) L'influence de l'aplasie sur la durée de la rémission hématologique : on pouvait postuler que les malades ayant eu une aplasie lors de l'induction avaient une sensibilité telle qu'un nombre initial plus grand de cellules leucémiques avait été détruit. Si cette hypothèse était exacte, la rechute de ces malades aurait dû être plus tardive.

Nous avons rassemblé dans les deux tableaux ci-après l'état actuel des malades étudiés dans les protocoles 02 LA 64 et 04 LA 65, le recul étant de

de 2 à 3 ans (les plus anciens en sont actuellement au 42è mois). Nous n'avons pas relevé les malades traités par le protocole 06 LA 66, le recul étant actuellement insuffisant.

Protocole 64-02	Rémissions sans aplasie	Rémissions avec aplasie	TOTAL
Rémissions persis- tantes	9	6	15
Rechutes	19	2	21
DCD sans rechute	6	3	9
Rémissions complètes	34	11	45
Protocole 65-04	Rémissions sans aplasies	Rémissions avec aplasies	TOTAL
Rémission persis- tantes	13	3	16
Rechutes	19	7	26
DCD sans rechute	2	-	2
Rémissions complètes	34	10	44

De ces données, on ne peut tirer aucune conclusion formelle. Cependant si l'on ne considère que les 12 premiers mois d'évolution, il semble y avoir moins de rechutes parmi les malades ayant eu une phase d'aplasie (un seul cas de rechutes sur 10 dans le 04 LA 65; un seul cas de rechute sur 11 dans le 02 LA 64).

On peut imaginer que la rémission complète est liée à deux facteurs qui ont tour à tour un rôle déterminant.

Au début de la rémission, le nombre de cellules détruites par la chimiothérapie a le rôle prépondérant, ce fait justifiant les réinductions précoces multiples. A mesure que la rémission se poursuit, les facteurs liés à l'hôte (éventuelle action immunologique), prennent de plus en plus d'importance. L'aplasie initiale n'étant pas spécifique chez les malades où elle s'est produite, il est possible que non seulement un plus grand nombre de cellules leucémiques mais aussi un plus grand nombre de clones de cellules normales et en particulier de cellules immunocompétentes ait été détruit.

Si ces hypothèses étaient exactes, les rechutes seraient retardées mais tout aussi nombreuses dans les formes avec aplasie que dans les formes sans aplasie.

Le nombre d'observations que nous avons étudiées ne permet pas de conclusion formelle concernant l'intérêt éventuel des aplasies dans la durée des rémissions.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. J. BERNARD

Pr G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

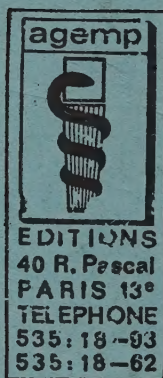
Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BERNARD J. et BESSIS M.
Réflexion sur le traitement des leucoses aiguës par l'exsangui-
no-transfusion.
Le Sang 1948, 19 p. 45
- 2 - BERNARD J., M. BOIRON, M. WEIL-LEVY J.P., SELIGMANN M. et NAJEAN Y.
Etude de la RC des L.A. (analyse de 300 observations)
Nlle Revue Française d'Hématologie 1962 2, 195-222.
- 3 - BERNARD J., CAEN J., LARRIEU M.J., MICHEL H., FERNAND-LAURENT J.
Indication des transfusions de sang frais dans les maladies
des plaquettes
Transfusion (Paris) 1964, 7, 757.
- 4 - BERNARD J., JACQUILLAT Cl. BOIRON M., NAJEAN Y., SELIGMANN M.,
TANZER J., WEIL M. et LORTHOLARY P.
Essai de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques
et myéloblastiques par un antibiotique nouveau : la rubidomycine.
(13 057 RP). Etude de 61 observations.
Presse Médicale 22 Avril 1967.
- 5 - BIERMAN H.R., KELLY K.H., CENTANO P.A., CORDES F.L.
Influence of cellular fractions of whole blood upon the course
of acute lymphatic leukemia.
In the leukemias, etiology, pathophysiology and treatment p.301
New-York Academic Press (1957).
- 6 - BURCHENAL Joseph H.
Treatment of the leukemia.
Seminars in Hematology April 1966 p.122 à 131.
- 7 - CRONKITE E.P.
Measurement of the effectiveness of platelet transfusions.
Transfusion (Phil) 1966 6, 18.
- 8 - DUPUY J.M., KOURILSKY F.M., FRADELIZI F.
Abolition des réactions d'hypersensibilité retardée et gravité
des aplasies induites par la rubidomycine.
Nlle Revue Française d'Hématologie Nov-Déc 1967.

- 9 - FREI E., FREIREICH E.J.
Progress and perspectives in the chemotherapy of acute leukemia
Advances in Chemotherapy 1965, 2 : 269-298.
- 10 - FREI E., LEVIN R.H., BODEY G.P., MORSE E.E., FREIREICH E.J.
The nature and control of infection in patients with acute leukemia
Cancer Research 1965 25 p. 1511.
- 11 - FREIREICH E.J., LEVIN R.H., WHANG J., CARBONE P.P., BRUNSON W. ;
MORSE E.E.
The function and fate of transfused leukocytes from donors with myelocytic leukemia in leukopenic recipients.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964 113 p.1081
- 12 - FRIEDKIN Morris,
Formal discussion of Dr SKIPPER'S PAPER.
Depart.of Pharmac. Tufts Univ.School of Medicine BOSTON.Massachussetts
- 13 - JACQUILLAT Cl., WEIL M., BOIRON M.,
Effets de la méthode de réinduction au cours du traitement des L.AL.
Nlle Revue Française d'Hématologie Oct.1967.
- 14 - JAMES T.J. (Jr M.D.)
Formal discussion of the paper "The control of leukemia in Relation to its etiology and pathogenesis by Dr Henry S. KAPLAN.
Roswell Park Memorial Institute Buffalo New-York.
- 15 - JAMES K.W., JAMESON B., KAY H.E.M., LYNCH J. et NGAN H.
Some practical aspects of intensive cytotoxic therapy
Lancet 1967 I, p. 1045.
- 16 - KOURILSKY F.M.,
Gravité des aplasies induites par la rubidomycine.
Pathologie et Biologie 1967, 15 n°19-20 p. 959.
- 17 - LEVACHER A., TANZER J., KOURILSKY F.M., JACQUILLAT Cl. WEIL M.
Les transfusions de globules blancs.
Actualités hématologiques 1968 p. 52.
- 18 - MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., CATTAN A, SCHNEIDER M., SCHLUMBERGER.J.R.
L'immunothérapie adoptive (par greffe de moelle osseuse ou transfusion de leucocytes) des leucémies aiguës.
Semaine des Hôpitaux Paris 1967 n° 7 43 p.450.
- 19 - MORSE E.E., BRUNSON W., CARBONE P.P., FREIREICH E.J.
Effectiveness of granulocyte transfusion from donors with chronic myelocytic leukemia to patients with leukopenia.
Clinical Research 9 332, 1961.

- 20 - SCHULMAN N.R.
Immunological considerations attending platelet transfusion.
Transfusion (Phil) 1966 6, 39.
- 21 - SCHWARZEMBERG L., MATHE G., AMIEL J.L., CATTAN A., SCHNEIDER M. et
SCHLUMBERGER J.R.
Le traitement symptomatique de l'agranulocytose par les transfusions de globules blancs.
Presse Médicale 1966 21 p.1057.
- 22 - SCHELDON W.H., BAWER H.
The role of predisposing factors in experimental fungus infections
Lab. Invest. 1962 II p. 1184
- 23 - SULTAN Y.
Les transfusions de plaquettes chez les sujets en aplasie thérapeutique.
Actualités hématologiques 1965.
- 24 - TANZER J.
Asepsie de l'environnement.
Actualités hématologiques 1968.
- 25 - THOMAS M.A.
L'antibiothérapie dans le traitement des aplasies dans les leucémies.
Actualités hématologiques 1968.
-



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13^e
TELEPHONE
535: 18-93
535: 18-62